

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabozantinib-L-malat (Cabometyx[®])

Ipsen Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	7
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	18
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	18
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	19
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	20
2.4 Referenzliste für Modul 2	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	19
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	19

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Chemische Struktur von Cabozantinib	8
Abbildung 2: VHL-Inaktivierung im ccRCC und ihre Auswirkung auf eine zielgerichtete Therapie.....	10
Abbildung 3: Der c-MET Signalweg	11
Abbildung 4: Der AXL Signalweg.....	13
Abbildung 5: C-MET-Rezeptor und Resistenz gegen anti-angiogene Therapien im RCC	15
Abbildung 6: Wirkmechanismus von Cabozantinib	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT	Proteinkinase B (weitere Abkürzungen: RAC und PKB)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
AXL	Synonym für growth arrest specific 6-Rezeptor (Rezeptortyrosinkinase)
BAD	B-Zell-chronische lymphatische Leukämie/Lymphom 2-bindende Komponente
BCL-XL	B-Zell-Lymphom -extra large
C1-TEN	C1-Domäne-enthaltende Phosphatase und TENsin Homolog
CD3	Cluster of Differentiation 3
c-MET	Mesenchymal-epithelial transition factor Protoonkogen Rezeptortyrosinkinase (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein)
ccRCC	Klärzelliges Nierenzellkarzinom
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EMT	epithelial-mesenchymale Transition
ERK	Extrazelluläre Rezeptorkinase
EU	Europäische Union
FGF	Fibroblasten-Wachstumsfaktor
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor Rezeptor
GAB1	Growth factor receptor-bound protein 2-associated binder-1
GAS6	Growth arrest specific 6
GRB2	Growth factor receptor-bound protein 2
GTP	guanosine-5'-triphosphate
HCC	Leberzellkarzinom
HGF	Hepatocyte growth factor (Hepatozyten-Wachstumsfaktor)
HIF	Hypoxie-induzierbare Faktoren
HRE	hormone response element
HSP25	Heat shock protein 25
IC50	half maximal inhibitory concentration
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitor
IκB	nuclear factor kappa B inhibitor
IKK	inhibitor of nuclear factor kappa B kinase

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
JNK	c-Jun N-terminal kinase
LCK	lymphocyte-specific protein-tyrosine kinase
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MAPKAP 2	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-aktiviertes Protein 2
MDM2	murine double minute 2
MEK-1	mitogen-activated protein kinase kinase 1
NCK2	non-catalytic region of tyrosine kinase adaptor protein 1 adaptor protein 2
NF-κB	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NK	natürliche Killerzellen
mTOR	mechanistic target of rapamycin
mTORC	mTOR-Komplex
PAK	p-21 aktivierte Kinase
PD-1	programmed cell death 1
PD-L1/2	Programmed cell death-ligand 1/2
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinasen
PLC	Phospholipase C
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	rapidly accelerated fibrosarcoma
RANBPM	Ran binding protein in microtubule organising centre
RAS	Rat sarcoma
RCC	Nierenzellkarzinom
RHEB	Ras homolog enriched in brain
RHO	Rat sarcoma-Protoonkogen Homolog
RTK	Rezeptortyrosinkinase
S6K	S6 Kinase
SHC	Rous sarcoma virus tyrosine kinase homology 2 domain containing transforming protein 1
SOCS	suppressor of cytokine signaling
SOS	Son of sevenless guanine nucleotide exchange factor
SRC	Rous sarcoma virus tyrosine kinase
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
TAM	Tumor-assoziierte Makrophagen
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor alpha
TSC	Tuberöse Sklerose Komplex
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGFR	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor
VHL	Von Hippel-Lindau Tumorsuppressorprotein
4EBP1	eukaryotischer Translations-Initiationsfaktor 4E-Bindungsprotein 1

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Cabozantinib-L-malat
Handelsname:	CABOMETYX®
ATC-Code:	L01XE26 (laut amtlichem ATC-Code: L01EX07)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
Nicht zutreffend*	EU/1/16/1136/001	20 mg	28 Filmtabletten
12358008	EU/1/16/1136/002	20 mg	30 Filmtabletten
Nicht zutreffend*	EU/1/16/1136/003	40 mg	28 Filmtabletten
12358020	EU/1/16/1136/004	40 mg	30 Filmtabletten
Nicht zutreffend*	EU/1/16/1136/005	60 mg	28 Filmtabletten
12358037	EU/1/16/1136/006	60 mg	30 Filmtabletten
*Für die Packungsgröße mit 28 Filmtabletten liegt keine Pharmazentralnummer vor, da diese nicht vermarktet wird.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Cabozantinib ist ein niedermolekularer Wirkstoff, der mehrere Rezeptortyrosinkinasen (RTK) hemmt, die an Tumorwachstum und Angiogenese, am pathologischen Knochenumbau, an Arzneimittelresistenz und der Entwicklung von Metastasen bei der Krebserkrankung beteiligt sind (Abbildung 1) (Ipsen Pharma GmbH 2021b). So wurde die inhibitorische Wirkung von Cabozantinib gegenüber RTK unter anderem am vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR), dem Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein (mesenchymal-epithelial transition factor Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase, c-MET) und dem growth arrest specific 6-Rezeptor (AXL) gezeigt (Grüllich 2018; Yakes et al. 2011a).

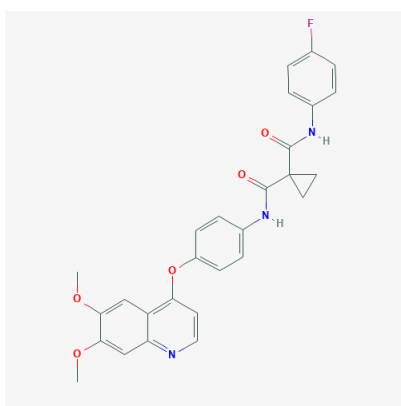


Abbildung 1: Chemische Struktur von Cabozantinib

C₂₈H₂₄FN₃O₅; International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)-Name: N-(4-((6,7-Dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

Quelle: National Center for Biotechnology Information 2021

Molekulare Mechanismen im Nierenzellkarzinom

Die RTKs sind membranständige Rezeptoren mit einer intrazellulären Tyrosinkinase. Diese phosphoryliert Tyrosinreste von Proteinen, indem sie vom Adenosintriphosphat (ATP) eine Phosphatgruppe überträgt. RTKs sind an der Steuerung eines breiten Spektrums komplexer biologischer Funktionen beteiligt, darunter Zellwachstum, Überleben, Motilität, Differenzierung und Metabolismus (Lemmon und Schlessinger 2010; Robinson et al. 2000). Unter normalen physiologischen Bedingungen ist das Niveau der RTK-Aktivität eng reguliert. Eine Dysregulation und Fehlfunktion der RTK-Signalübertragung kann jedoch zu einer Reihe von Krankheiten beim Menschen, insbesondere Krebs, führen (Blume-Jensen und Hunter 2001; Casaletto und McClatchey 2012). In der Tat sind RTKs bei den meisten menschlichen Krebsarten, einschließlich dem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC), dereguliert (Abdelaziz und Vaishampayan 2017; Hsieh et al. 2017; Zhang et al. 2019). Somit spielen sie eine zentrale Rolle beim Tumorwachstum, bei der Angiogenese sowie bei der Metastasierung und stellen ein Hauptziel der zielgerichteten Therapien dar (Choueiri et al. 2015; Choueiri et al. 2016; Graham et al. 2014; Harshman und Choueiri 2013).

RCC umfasst mehrere Subtypen (Chen et al. 2016), von denen das klarzellige Nierenzellkarzinom (clear cell RCC, ccRCC) am häufigsten auftritt und für die meisten krebbsbedingten Todesfälle verantwortlich ist (Hsieh et al. 2017). Die Mutation des Tumorsuppressorgens *von Hippel-Lindau (VHL)* ist das häufigste genetische Merkmal des ccRCC (Nickerson et al. 2008). Die Inaktivierung des VHL-Proteins führt zu einer unkontrollierten Expression von onkogenen Hypoxie-induzierbaren Faktoren (hypoxia-inducible factors, HIF), was in einer HIF-Zielgenexpression resultiert (Tedesco et al. 2019). Dies treibt die pathologische Angiogenese, lokale Invasion und Metastasierung an (Abbildung 2) (Hsieh et al. 2017).

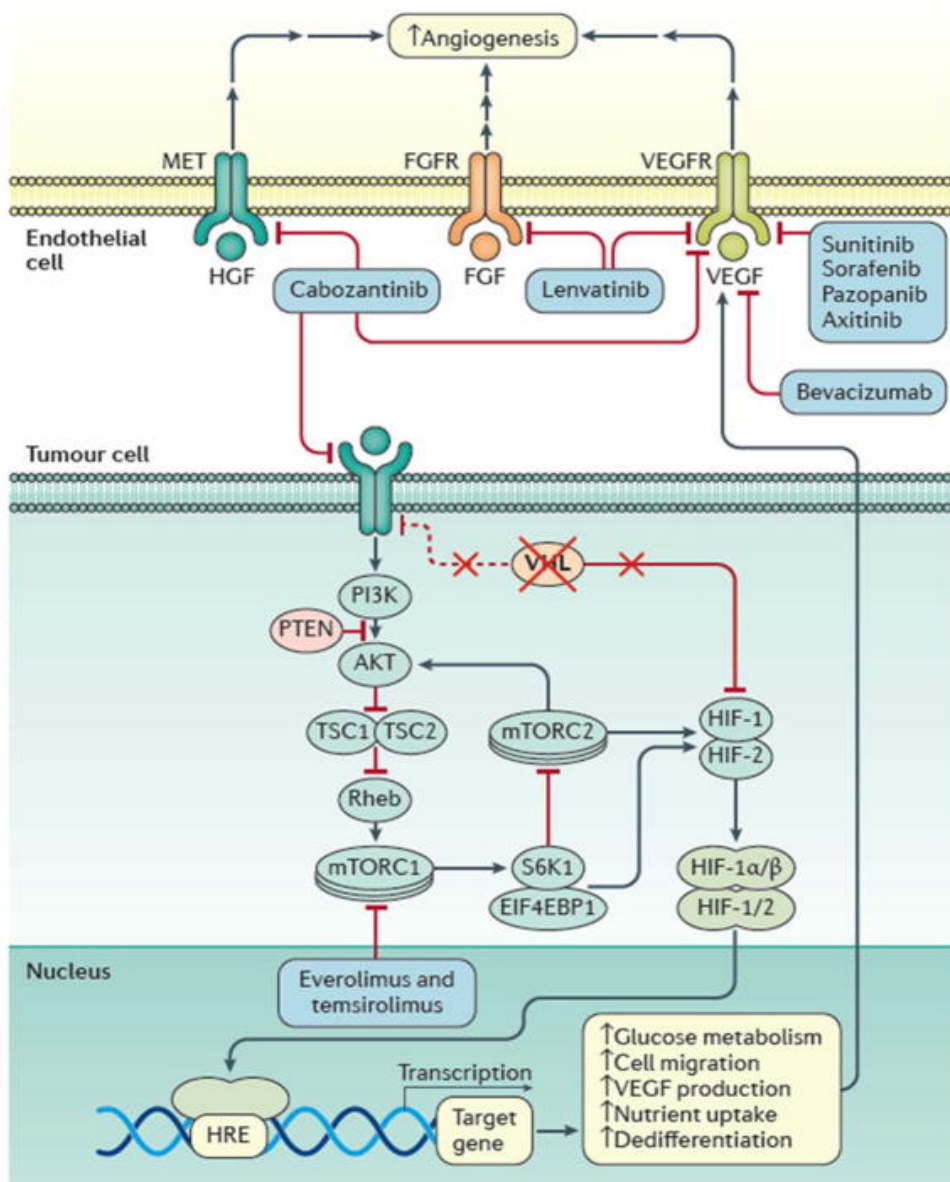


Abbildung 2: VHL-Inaktivierung im ccRCC und ihre Auswirkung auf eine zielgerichtete Therapie.

Die Mutation des VHL ist das häufigste genetische Merkmal des ccRCC. Durch seinen Verlust oder Inaktivierung fehlt der Zelle die negative Regulation der Hypoxie-induzierbaren Faktoren (HIF). Dies führt zu einer erhöhten Expression des HIF-Zielgens und damit zu Veränderungen im zellulären Metabolismus und in den Signalwegen, die das Überleben der Zelle verbessern. Zum Beispiel erhöht eine erhöhte Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) die Angiogenese in Verbindung mit einer erhöhten Signaltransduktion von Wachstumsfaktorrezeptoren in Endothelzellen in der Mikroumgebung des Tumors (einschließlich Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF) und Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF)). Zusammengefasst stellen diese Veränderungen die Angriffspunkte für therapeutische Wirkstoffe dar, um das Tumorstadium zu hemmen, wie angegeben.

Quelle: Hsieh et al. 2017

FGF: Fibroblastenwachstumsfaktor; FGFR: Fibroblastenwachstumsfaktor Rezeptor; TSC: tuberöse Sklerose Komplex; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinasen; AKT: RAC- α Serin/Threonin-Proteinkinase; Rheb: GTP-bindendes Protein Rheb; mTORC1: mTOR-Komplex 1; mTORC2: mTOR-Komplex 2; S6K1: ribosomales Protein S6-Kinase; 4EBP1: eukaryotischer Translations-Initiationsfaktor 4E-Bindungsprotein 1; HRE: HIF-Kinase

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Reaktionselement; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor.

Zu den HIF-Zielgenen, die nach VHL-Inaktivierung exprimiert werden, gehört VEGF, das an seinen Rezeptor (VEGFR) auf Endothelzellen bindet und die Angiogenese fördert. Die spezifische Hemmung von VEGFR auf Endothelzellen ist somit ein bedeutender zielgerichteter Therapieansatz in der Behandlung des fortgeschrittenen RCC (Abbildung 2) (Ceci et al. 2020; Shibuya 2011). Cabozantinib zeigt inhibitorische Wirkung am VEGFR (Yakes et al. 2011a).

Neben VEGF induziert die VHL-Inaktivierung im RCC auch die Überexpression und Aktivierung von zwei anderen RTKs – c-MET (Nakaigawa et al. 2006) und AXL (Rankin et al. 2014).

Unter normalen physiologischen Bedingungen sind die MET/HGF- und Gas6/AXL-Signalwege streng reguliert. Die c-MET-Rezeptortyrosinkinase wird vorwiegend auf der Oberfläche von Epithel- und Endothelzellen exprimiert und durch Hepatozyten-Wachstumsfaktor (Hepatocyte growth factor, HGF) gebunden (Abbildung 3) (Garajová et al. 2015). Hingegen ist AXL ein Mitglied der Tumor-assoziierte Makrophagen (TAM)-Familie der RTKs mit dem hochaffinen Liganden growth arrest-specific Protein 6 (GAS6) (Abbildung 4) (Zhu et al. 2019). In einem pathogenen Tumorumfeld sind beide jedoch mit Tumorwachstum, Invasion und Metastasierung assoziiert (Rankin et al. 2014; Zhu et al. 2019).

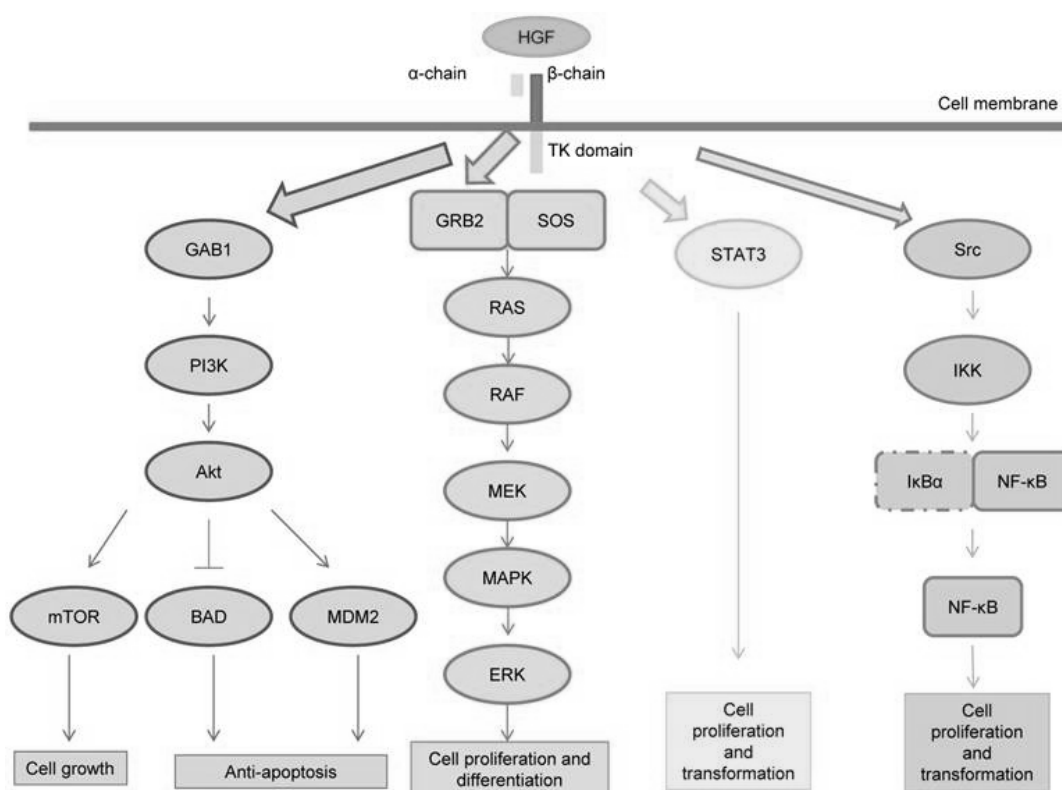


Abbildung 3: Der c-MET Signalweg

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

c-MET Aktivierung durch HGF stimuliert 1.) die AKT/Proteinkinase B-Achse (Hemmung der Apoptose und Förderung des Zellüberlebens, der Proteinbiosynthese und des Zellwachstums), 2.) den Rat sarcoma-Protoonkogen (RAS)-Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK) Signalweg (Zellproliferation, Zellmotilität und Zellzyklus), 3.) den Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) Signalweg (Zelltransformation, Tubulogenese und Invasion) und 4.) den IκB-α-NF-κB Komplex (Transkription von für die Zellproliferation und -transformation relevanten Genen). Der c-MET Signalweg spielt eine entscheidende Rolle bei der Tumorentwicklung, Invasion und Angiogenese.

Quelle: Ariyawutyakorn et al. 2016

AKT: Proteinkinase B; BAD: B-Zell-chronische lymphatische Leukämie/Lymphom 2-bindende Komponente; ERK: Extrazelluläre Rezeptorkinase; GAB1: GRB2-associated binder-1; GRB2: Growth factor receptor-bound protein 2; HGF: Hepatozyten-Wachstumsfaktor; IκB: Nuclear factor kappa B inhibitor; IKK: Inhibitor of nuclear factor kappa B kinase; MAPK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase; MDM2: Murine double minute 2, ein p53-assoziiertes Onkogen; MEK-1: Mitogen-aktivierte Proteinkinase 1; mTOR: Mechanistic target of rapamycin; NF-κB: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; PI3K: Phosphatidylinositol 3-Kinase; RAF: Rapidly accelerated fibrosarcoma; RAS: Rat sarcoma-Protoonkogen; SOS: Son of sevenless guanine nucleotide exchange factor; SRC: Rous sarcoma virus tyrosine kinase; STAT3: Signal transducer and activator of transcription 3; TNF-α: Tumornekrosefaktor alpha.

In RCC-Tumoren sind sowohl MET (Natali et al. 1996) als auch AXL (Gustafsson et al. 2009) überexprimiert, was sie zu einem potenziellen Ziel neuer Therapieansätze macht. Die Hemmung von c-MET oder AXL in RCC-Zelllinien mit VHL-Mutation zeigen ein vermindertes Zellüberleben und eine geringere Invasivität (Bommi-Reddy et al. 2008; Rankin et al. 2014; Yu et al. 2015). Umgekehrt ist eine vermehrte Expression von c-MET oder AXL mit einer schlechteren Prognose sowie der Entstehung von Resistenzen gegenüber herkömmlichen VEGFR-Inhibitoren bei RCC-Patienten assoziiert (Gibney et al. 2013; Gustafsson et al. 2009; Marona et al. 2019; Rankin et al. 2014). Cabozantinib zeigt sowohl am c-MET als auch am AXL eine hemmende Wirkung und überwindet die nach einer Behandlung mit Sunitinib ausgebildete Resistenz (Ipsen Pharma GmbH 2021b; Yakes et al. 2011a).

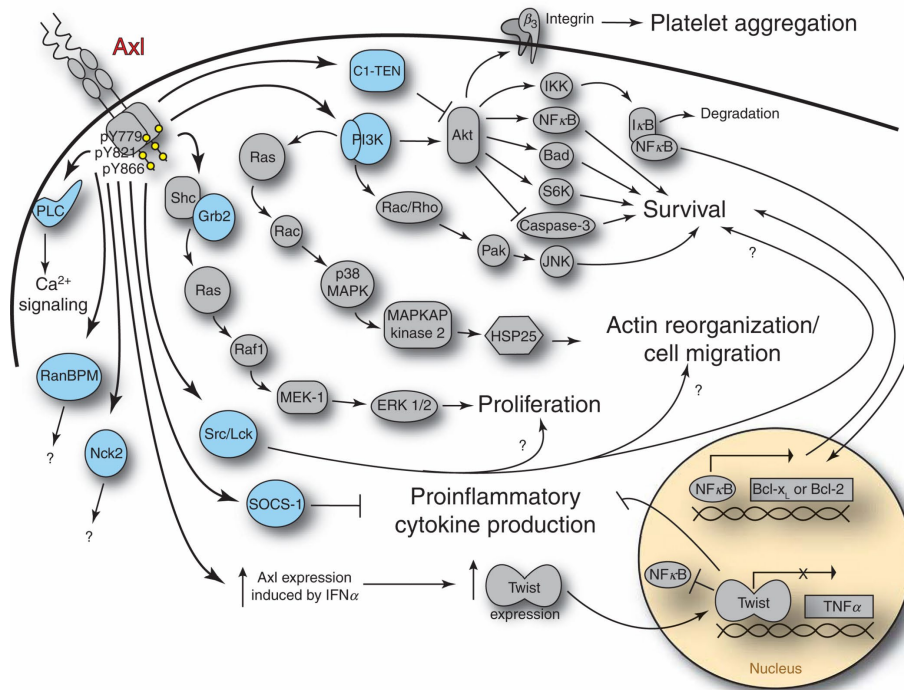


Abbildung 4: Der AXL Signalweg

AXL begünstigt die Plättchenaggregation, die Zellproliferation und das Zellüberleben. Es reguliert die Produktion proinflammatorischer Zytokine und des Aktin-Zytoskeletts. Moleküle in blau zeigen eine Assoziation mit AXL, entweder durch direkte oder indirekte Interaktion.

Quelle: Linger et al. 2008

AKT: Proteinkinase B; BAD: B-Zell-chronische lymphatische Leukämie/Lymphom 2-bindende Komponente; BCL-XL: B-Zell-Lymphom -extra large; C1-TEN: C1-Domäne-enhaltende Phosphatase und TENsin Homolog; ERK: Extrazelluläre Rezeptorkinase; GRB2: Growth factor receptor-bound protein 2; HSP25: Heat shock protein 25; IκB: Nuclear factor kappa B inhibitor; IKK: Inhibitor of nuclear factor kappa B kinase; JNK: c-Jun N-terminal kinase; LCK: Lymphocyte-specific protein-tyrosine kinase; MAPK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase; MAPKAP 2: Mitogen-aktivierte Proteinkinase-aktivierte Protein 2; MEK-1: Mitogen-aktivierte Kinase 1; NCK2: Non-catalytic region of tyrosine kinase adaptor protein 1 adaptor protein 2; NF-κB: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; PAK: p-21 aktivierte Kinase; PI3K: Phosphatidylinositol 3-Kinase; PLC: Phospholipase C; RAC: Proteinkinase B; RANBPM: Ran binding protein in microtubule organising centre; RAF: Rapidly accelerated fibrosarcoma; RAS: Rat sarcoma-Protoonkogen; RHO: Rat sarcoma-Protoonkogen Homolog; S6K: S6 Kinase; SHC: Rous sarcoma virus tyrosin kinase homology 2 domain containing transforming protein 1; SOCS: Suppressor of cytokine signaling; SRC: Rous sarcoma virus tyrosin kinase; TNF-α: Tumornekrosefaktor alpha

Resistenz gegen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI)-Therapien

RCCs sind hoch vaskularisierte Tumoren, deren Angiogenese durch Tyrosinkinasen gesteuert wird. Daher wurden TKI als anti-angiogene Therapien des RCC eingeführt. Seit 2006 haben diese zielgerichteten TKI-Therapeutika die Zytokintherapie ersetzt (Kamli et al. 2019). TKIs zeigen signifikante Vorteile bei der Reduktion der Vaskulatur, der Verringerung der Tumorgöße und Verlängerung der krebsspezifischen Überlebenszeiten (Albiges et al. 2012). Allerdings entwickelt das RCC schließlich eine Resistenz gegen die eingesetzten TKI (Foo und Michor 2014; Kamli et al. 2019; Rini und Atkins 2009).

Die sich nach anfänglichem Ansprechen auf die TKI-Behandlung entwickelnde Resistenz ist eine bekannte Limitation der Therapie des RCC. Diese Resistenzen können biologisch oder pharmakologisch sein. Zu den pharmakologischen Resistenzmechanismen gehören eine schlechte Penetration des Medikaments oder die Aktivierung zellulärer Pumpen, die das Medikament aus der Zelle treiben (Cree und Charlton 2017). Biologische Resistenzmechanismen beinhalten phänotypische Transformationen wie den epithelial-mesenchymalen Übergang (Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT), die Veränderung von Arzneimitteltargets, die Hochregulierung von alternativen Signalwegen zur Gefäßbildung, die so genannten Tumor escape Mechanismen, bzw. die Herunterregulation angiostatischer Faktoren (Cree und Charlton 2017; Ebos und Kerbel 2011; Piva et al. 2016; Sennino und McDonald 2012; Shojaei et al. 2010).

In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die chronische Behandlung mit VEGFR-Inhibitoren zu verstärkter Invasivität und Metastasierung des Tumors sowie höherer c-MET Expression führt (Ciamporcerro et al. 2015; Ebos und Kerbel 2011; Pàez-Ribes et al. 2009). Diese Ergebnisse zeigten, dass der HGF/c-Met-Signalweg bei einer anti-angiogenen Therapie als alternativer Signalweg fungiert.

Das RCC-Gewebe ist durch einen hohen Anteil an c-MET-Rezeptor gekennzeichnet (Natali et al. 1996), die die VEGF-Expression regulieren und die Angiogenese fördern können (Matsumura et al. 2013). Nach Blockierung der VEGFRs durch die TKI, wird der HGF/c-Met-Signalweg aktiviert. Ein anderer Mechanismus der c-MET-Hochregulierung bezieht sich auf die durch anti-angiogene Therapien induzierte Hypoxie, die transkriptionell c-MET aktiviert (Nakaigawa et al. 2006). In Anschluss beider Aktivierungswege wird c-MET phosphoryliert und aktiviert viele nachgeschaltete Signalwege, die die Tumordinvasion und Metastasierung fördern (Rankin et al. 2014). Das resultiert in der erworbenen Resistenz gegen die eingesetzte TKI-Therapie (Abbildung 5) (Marona et al. 2019).

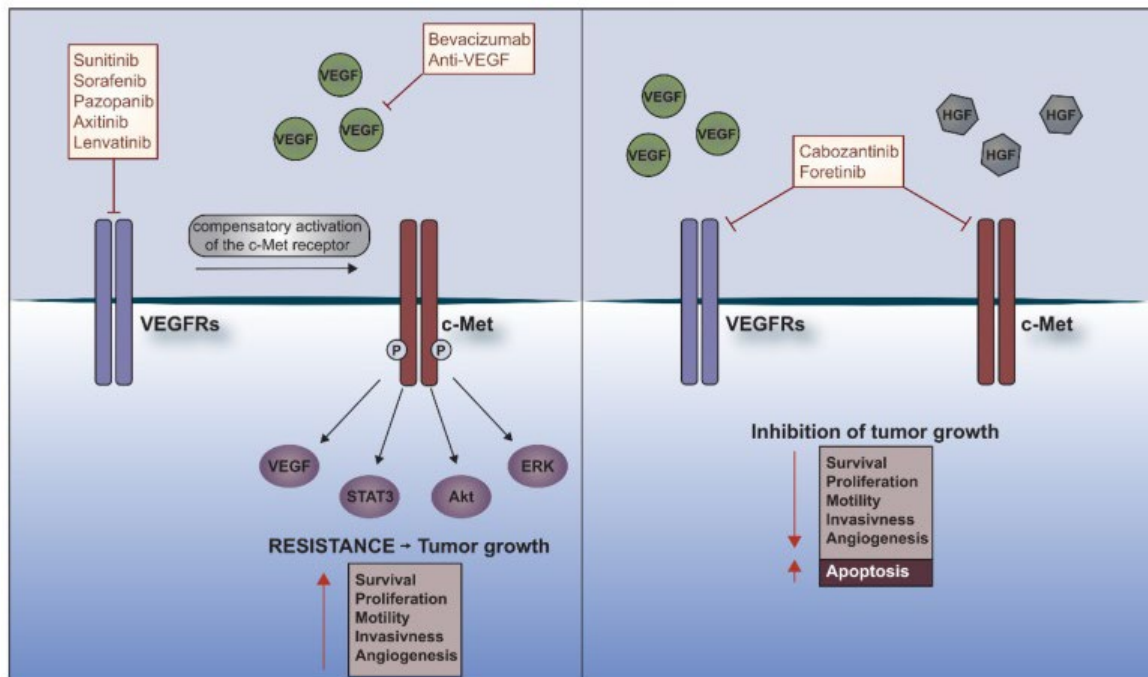


Abbildung 5: C-MET-Rezeptor und Resistenz gegen anti-angiogene Therapien im RCC

Unter Behandlung mit VEGFRs-Inhibitoren (Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib oder Lenvatinib) wird die RTK c-MET phosphoryliert und aktiviert viele nachgeschaltete Signalwege, die am Überleben, an der Proliferation, Motilität, Invasivität und Angiogenese beteiligt sind. Diese führen zur Entwicklung von Resistenzen. Eine gleichzeitige Blockade des c-MET-Rezeptors und der VEGFRs bewirkt die Induktion der Apoptose und die Hemmung des Tumorwachstums.

Quelle: Marona et al. 2019

Akt: Proteinkinase B; ERK: Extrazelluläre Rezeptorkinase; STAT3: Signal transducer and activator of transcription 3; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor;

Auch der AXL Signalweg scheint bei der erworbenen Resistenz des RCC eine wichtige Rolle zu spielen (Zhou et al. 2016). GAS6/AXL stimulieren verschiedene Signalwege (Abbildung 4), die bei AXL-Überexpression unter anderem die Tumorzelladhäsion, -invasion und -migration begünstigen können (Linger et al. 2008; Ruan und Kazlauskas 2012; Zhang et al. 2012). Bei RCC-Patienten wurden erhöhte Mengen an AXL mRNA nachgewiesen (Chung et al. 2003). Eine erhöhte Expression von AXL ist mit Tumorprogression und verringertem Überleben assoziiert und wurde als wesentlicher Faktor bei der Resistenzentwicklung von Tumorzellen gegenüber TKI beschrieben (Gustafsson et al. 2009).

Die chronische pharmakologische Inhibition einzelner RTK kann also nach einiger Zeit eine dauerhafte Hyperexpression der gehemmten und weitere Signalwege, wie c-MET und AXL, bewirken. Dies wiederum kann zu einer verstärkten Metastasierung führen. So zeigte sich *in vitro* und *in vivo* nach einer chronischen Exposition mit dem VEGFR-TKI Sunitinib eine Überexpression von c-MET und AXL und eine Aktivierung ihrer nachfolgenden Signalketten, was die Metastasierung begünstigt und Angiogenese im ccRCC fördert (Ciamporcerio et al. 2015; Zhou et al. 2016). Diese Überexpression hielt auch nach Absetzen von Sunitinib an und

war mit einer verstärkten EMT verbunden, was zu einer erhöhten Metastasierungsaktivität von Tumoren führt (Zhou et al. 2016). Dass diese Veränderungen tatsächlich c-MET und AXL abhängig sind, konnte durch eine gleichzeitige Hemmung von VEGFR sowie c-MET und AXL nachgewiesen werden. Beispielsweise kam es im Sunitinib-resistenten Xenograft-RCC-Modell durch die gleichzeitige Hemmung von VEGFR und c-MET zu signifikant verlängertem Überleben im Vergleich zur alleinigen Hemmung von VEGFR (Ciamporcero et al. 2015).

Aus diesen Studien lässt sich ableiten, dass die gleichzeitige Hemmung mehrerer tumorassoziierter RTK wie VEGFR, c-MET und AXL eine sinnvolle Strategie zur Beherrschung des Tumorwachstums und der Metastasierung sowie einer Verhinderung des „Tumor escapes“ darstellt.

Cabozantinib – ein multi-RTK-Inhibitor von MET, AXL und VEGFR

Cabozantinib ist ein multi-RTK-Inhibitor mit einer hohen Affinität gegenüber AXL, c-MET und VEGFR (Abbildung 6) (Grüllich 2018; Yakes et al. 2011a). Cabozantinib blockiert somit neben dem pro-angiogenen Signalweg der VEGF-Rezeptoren auch die Aktivität der c-MET und AXL RTKs, welche u.a. für Invasion, Metastasierung und Entstehung von Resistenzen gegenüber herkömmlichen TKIs verantwortlich sind. Cabozantinib zeigte anti-tumoröse und anti-angiogenetische Eigenschaften ohne dabei das Metastasierungspotential des Tumors zu erhöhen (Ipsen Pharma GmbH 2021b; Yakes et al. 2011a).

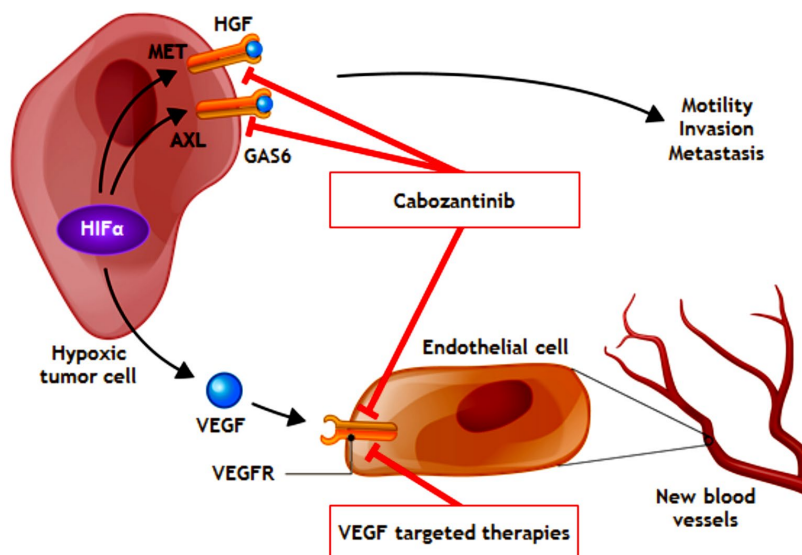


Abbildung 6: Wirkmechanismus von Cabozantinib

Quelle: erstellt nach Yakes et al. 2011b

AXL: Growth arrest specific 6-Rezeptor; GAS6: Growth arrest specific 6; HGF: Hepatozyten-Wachstumsfaktor; c-MET: Mesenchymal-epithelial transition factor Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor

Cabozantinib ist ein kleines Molekül und fungiert als steady-state kompetitiver Inhibitor in Bezug auf ATP. Seine inhibitorische Funktion wird durch die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen mit den Hinge-Resten durchgeführt, die die kleinen und großen Proteinkinase-Lappen verbinden (Roskoski 2017). Seine mittlere inhibitorische Konzentration (IC_{50} , half maximal inhibitory concentration) liegt bei $IC_{50} = 0,025 \text{ nmol/l}$ für VEGFR-2, $IC_{50} = 1,3 \text{ nmol/l}$ für c-MET und $IC_{50} = 5 \text{ nmol/l}$ für AXL (Yakes et al. 2011a).

Die duale c-Met- und VEGFRs-Hemmung beider Signalwege durch Cabozantinib reduzierte Tumorstadium, Invasion, Metastasierung und verlängerte das Überleben von RIP-Tag2-Mäusen (Sennino et al. 2012). Darüber hinaus führt die Verabreichung von Cabozantinib zu einer Unterdrückung des EMT-Phänotyps und der VEGF-Sekretion und rettet die Sunitinib-Resistenz. Die Behandlung mit Cabozantinib reduzierte die Tumorgöße während *in vivo*-Experimenten (Zhou et al. 2016). Cabozantinib zeigte bereits als Monotherapie in der Phase-II-Studie CABOSUN bei Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risiko gegenüber Sunitinib in der Erstlinienbehandlung ein numerisch verbessertes Gesamtüberleben, ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben und verbessertes Ansprechen bei vergleichbarem Sicherheitsprofil (Choueiri et al. 2018). Die Monotherapie mit Cabozantinib findet breite Anwendung in der Praxis.

Nivolumab als Kombinationspartner

Ein Ansatz in der Krebsbehandlung ist die Verwendung von Wirkstoffkombinationen mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen und molekularen Targets. Dies wurde bei fortgeschrittenem RCC geprüft, und die Ergebnisse legen nahe, dass die Kombination unterschiedlich zielgerichteter Therapien eine vielversprechende Strategie ist (Garje et al. 2020). Ein Beispiel dafür ist u. a. die Kombination von VEGF-Inhibitoren wie Cabozantinib mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) wie z. B. Nivolumab (Garje et al. 2020). Es wurden dabei synergistische Effekte dieser Wirkprinzipien gezeigt (Garje et al. 2020). Allerdings kann mit potenziierter Wirksamkeit auch die Toxizität verstärkt werden, wie sich bei vielen Kombinationen von TKI und mTOR-Inhibitoren zeigt (Azad et al. 2008; Campbell et al. 2015; Patel et al. 2009). Nichtsdestotrotz wurde die Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber Monotherapien gezeigt (Garje et al. 2020; Zarrabi et al. 2017). Es wurden in den letzten Jahren mehrere Kombinationstherapien mit ICI beim fortgeschrittenen RCC in der Erstlinientherapie zugelassen (Grimm et al. 2020). Ein weiteres Argument für diese Art Kombinationstherapie ist der Hinweis aus präklinischen Studien, dass Cabozantinib ein stärker immunpermissives Tumormilieu schafft, das möglicherweise das Ansprechen auf ICIs fördert (Kwilas et al. 2014; Lu et al. 2017). Außerdem wurden bei mit Cabozantinib behandelten Patienten ein verringertes Niveau an zirkulierenden regulatorischen T-Zellen (Apolo et al. 2014) und eine erhöhte Zahl an Anti-Tumor-natürlichen Killerzellen (NK) und Cluster of Differentiation 3 positiven ($CD3^{+}$) T-Zellen beobachtet (Verzoni et al. 2018). Somit wurden günstigere Bedingungen für eine Immuntherapie erzeugt.

Der Kombinationspartner von Cabozantinib – Nivolumab – ist ein humaner Immunoglobulin-G4 monoklonaler Antikörper, der an den programmed cell death (PD)-1-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert (Bristol-Myers

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Squibb GmbH & Co. KGaA 2020). Der PD-1-Rezeptor wird auf aktivierten T-Zellen exprimiert und ist an der Kontrolle der T-Zellreaktionen beteiligt. Die Bindung von PD-1 an die Liganden PD-L1 und PD-L2, die von Antigen-präsentierenden sowie Tumorzellen exprimiert werden, führt zur Hemmung der T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Nivolumab potenziert die T-Zellreaktionen einschließlich der Tumorabwehrreaktion durch Blockade der Bindung von PD-1 an die PD-L1- und PD-L2-Liganden. In genidentischen Mausmodellen führte eine Blockade der PD-1-Aktivität zu einer Verringerung des Tumorwachstums (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2020). Eine Kombinationstherapie mit Cabozantinib und Nivolumab kann aufgrund der unterschiedlichen, sich ergänzenden Wirkansätze einen synergistisch positiven Effekt zeigen. Cabozantinib zeigte in der Kombination mit Nivolumab in der CheckMate 9ER-Studie als Erstlinientherapie eine deutlich verbesserte Wirksamkeit bei vergleichbarer Sicherheit gegenüber dem Komparator Sunitinib (Choueiri et al. 2021).

Zusammenfassend ist Cabozantinib der erste und einzige MTKI mit Marktzulassung, der neben einer hohen Affinität gegenüber VEGF-Rezeptoren auch eine hohe Affinität gegenüber c-MET und AXL aufweist. Cabozantinib blockiert neben dem pro-angiogenen Signalweg der VEGF-Rezeptoren auch die Aktivität der „Escape Pathways“ der c-MET und AXL RTK, die auch eine Rolle bei der Primärentwicklung des Tumors spielen. Im Unterschied zu anderen RTK-Inhibitoren hat Cabozantinib dadurch einen entscheidenden Vorteil hinsichtlich des Fortschreitens des Tumors.

Die Kombinationstherapie mit dem multi-RTK-Inhibitor Cabozantinib und dem Immun-Checkpoint-Inhibitor Nivolumab nutzt synergistische Wirkmechanismen und stellt damit einen effizienten Therapieansatz zur Steigerung der Antitumoraktivität beim RCC dar.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
CABOMETYX ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1 ¹).	nein	26.03.2021	D
1: Ipsen Pharma GmbH 2021b a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 sind dem Wortlaut der Fachinformation von CABOMETYX[®] und dem Zulassungsdokument entnommen (Europäische Kommission 2021; Ipsen Pharma GmbH 2021b).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
CABOMETYX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.	12. November 2018
CABOMETYX ist als Monotherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (RCC) indiziert: - für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko (siehe Abschnitt 5.1 ¹)	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
- bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) (siehe Abschnitt 5.1 ¹).	08.Mai 2018 09.September 2016
Cabozantinib ist in anderer Darreichungsform und Wirkstärke ² und somit als Arzneimittel nicht austauschbar unter dem Handelsnamen COMETRIQ [®] am 21. März 2014 im zentralen Verfahren bei der EMA als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen worden (bedingte Zulassung). Die entsprechende Indikation lautet: „Cometriq ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.“	21. März 2014
EMA: European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde); HCC: Leberzellkarzinom; RCC: Nierenzellkarzinom 1: Ipsen Pharma GmbH 2021b 2: Im Fertigarzneimittel COMETRIQ[®] wird Cabozantinib (Cabozantinib [(2S)-2-hydroxybutandioat]) als Hartkapsel in den Wirkstärken 20 mg und 80 mg dargereicht, während CABOMETYX[®] (Cabozantinib-L-malat) als Filmtablette in den Wirkstärken 20, 40 und 60 mg vermarktet wird. In der Studie XL184-010 konnte keine Bioäquivalenz zwischen Cabozantinib Tabletten (CABOMETYX[®]) und Cabozantinib Kapseln (COMETRIQ[®]) gezeigt werden. Aufgrund dieser Studienergebnisse kam man in Beratungsgesprächen mit der europäischen Zulassungsbehörde zu dem Schluss, dass für die Formulierungen als Kapsel bzw. als Tablette getrennte Zulassungsverfahren durchzuführen sind und diese auch unter verschiedenen Handelsnamen vermarktet werden sollen (EMA 2014).	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben in Tabelle 2-4 sind dem Wortlaut der Fachinformationen für CABOMETYX[®] (Ipsen Pharma GmbH 2021b) und COMETRIQ[®] (Ipsen Pharma GmbH 2021a) entnommen.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Beschreibung der allgemeinen Angaben zum Arzneimittel Cabozantinib und dem Kombinationspartner Nivolumab und weiterer im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel wurden relevante Quellen, Fachinformationen und Leitlinien per Freihandsuche identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Abdelaziz A. und Vaishampayan, Ulka 2017. *Cabozantinib for Renal Cell Carcinoma: Current and Future Paradigms*. Current Treatment Options in Oncology 18 (3), S. 1–15.
2. Albiges L., Oudard S., Negrier S., Caty A., Gravis G., Joly F., Duclos B., Geoffrois L., Rolland F., Guillot A., Laguerre B., Legouffe E., Kohser F., Dietrich P.-Y., Theodore C. A. und Escudier, Bernard 2012. *Complete remission with tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 30 (5), S. 482–487.
3. Apolo A. B., Tomita Y., Lee M. J., Bottaro D. P. und Trepel J. B. 2014. *Effect of cabozantinib on immunosuppressive subsets in metastatic urothelial carcinoma*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 32 (15), S. 4501.
4. Ariyawutyakorn W., Saichaemchan S. und Varella-Garcia, Marileila 2016. *Understanding and Targeting MET Signaling in Solid Tumors - Are We There Yet?* Journal of Cancer 7 (6), S. 633–649.
5. Azad N. S., Posadas E. M., Kwitkowski V. E., Steinberg S. M., Jain L., Annunziata C. M., Minasian L., Sarosy G., Kotz H. L., Premkumar A., Cao L., McNally D., Chow C., Chen H. X., Wright J. J., Figg W. D. und Kohn, Elise C. 2008. *Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and antitumor activity*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 26 (22), S. 3709–3714.
6. Blume-Jensen P. und Hunter, T. 2001. *Oncogenic kinase signalling*. Nature 411 (6835), S. 355–365.
7. Bommi-Reddy A., Almeciga I., Sawyer J., Geisen C., Li W., Harlow E., Kaelin W. G. und Grueneberg, Dorre A. 2008. *Kinase requirements in human cells: III. Altered kinase requirements in VHL-/- cancer cells detected in a pilot synthetic lethal screen*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 105 (43), S. 16484–16489.
8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2020. *Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: (Stand: November 2020)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022541>, abgerufen am: 08.02.2021.
9. Campbell M. T., Millikan R. E., Altinmakas E., Xiao L., Wen S. J., Siefker-Radtke A. O., Aparicio A., Corn P. G. und Tannir, Nizar M. 2015. *Phase I trial of sunitinib and temsirolimus in metastatic renal cell carcinoma*. Clinical genitourinary cancer 13 (3), S. 218–224.
10. Casaletto J. B. und McClatchey, Andrea I. 2012. *Spatial regulation of receptor tyrosine kinases in development and cancer*. Nature reviews. Cancer 12 (6), S. 387–400.

11. Ceci C., Atzori M. G., Lacal P. M. und Graziani, Grazia 2020. *Role of VEGFs/VEGFR-1 Signaling and its Inhibition in Modulating Tumor Invasion: Experimental Evidence in Different Metastatic Cancer Models*. International journal of molecular sciences 21 (4), S. 1388–1441.
12. Chen F., Zhang Y., Şenbabaoğlu Y., Ciriello G., Yang L., Reznik E., Shuch B., Micevic G., Velasco G. de, Shinbrot E., Noble M. S., Lu Y., Covington K. R., Xi L., Drummond J. A., Muzny D., Kang H., Lee J., Tamboli P., Reuter V., Shelley C. S., Kaipparattu B. A., Bottaro D. P., Godwin A. K., Gibbs R. A., Getz G., Kucherlapati R., Park P. J., Sander C., Henske E. P., Zhou J. H., Kwiatkowski D. J., Ho T. H., Choueiri T. K., Hsieh J. J., Akbani R., Mills G. B., Hakimi A. A., Wheeler D. A. und Creighton, Chad J. 2016. *Multilevel Genomics-Based Taxonomy of Renal Cell Carcinoma*. Cell reports 14 (10), S. 2476–2489.
13. Choueiri T. K., Escudier B. und Powles, T. 2016. *Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial*. The Lancet Oncology 17 (n.a.), S. 917–927.
14. Choueiri T. K., Escudier B., Powles T., Mainwaring P. N., Rini B. I., Donskov F., Hammers H., Hutson T. E., Lee J.-L., Peltola K., Roth B. J., Bjarnason G. A., Géczi L., Keam B., Maroto P., Heng D. Y., Schmidinger M., Kantoff P. W., Borgman-Hagey A., Hessel C., Scheffold C., Schwab G. M., Tannir N. M. und Motzer, Robert J. 2015. *Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. The New England Journal of Medicine 373 (19), S. 1814–1823.
15. Choueiri T. K., Hessel C., Halabi S., Sanford B., Michaelson M. D., Hahn O., Walsh M., Olencki T., Picus J., Small E. J., Dakhil S., Feldman D. R., Mangeshkar M., Scheffold C., George D. und Morris, Michael J. 2018. *Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update*. European Journal of Cancer 94 (May), S. 115–125.
16. Choueiri T. K., Powles T., Burotto M., Escudier B., Bourlon M. T., Zurawski B., Oyervides Juárez V. M., Hsieh J. J., Basso U., Shah A. Y., Suárez C., Hamzaj A., Goh J. C., Barrios C., Richardet M., Porta C., Kowalyszyn R., Feregrino J. P., Żołnerek J., Pook D., Kessler E. R., Tomita Y., Mizuno R., Bedke J., Zhang J., Maurer M. A., Simsek B., Ejzykowicz F., Schwab G. M., Apolo A. B. und Motzer, Robert J. 2021. *Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma*. N Engl J Med 384 (9), S. 829–841.
17. Chung B. I., Malkowicz S. B., Nguyen T. B., Libertino J. A. und McGarvey, Terence W. 2003. *Expression of the proto-oncogene Axl in renal cell carcinoma*. DNA and cell biology 22 (8), S. 533–540.
18. Ciamporcero E., Miles K. M., Adelaiye R., Ramakrishnan S., Shen L., Ku S., Pizzimenti S., Sennino B., Barrera G. und Pili, Roberto 2015. *Combination strategy targeting VEGF and HGF/c-met in human renal cell carcinoma models*. Molecular cancer therapeutics 14 (1), S. 101–110.
19. Cree I. A. und Charlton, Peter 2017. *Molecular chess? Hallmarks of anti-cancer drug resistance*. BMC cancer 17 (1), S. 10.
20. Ebos J. M. L. und Kerbel, Robert S. 2011. *Antiangiogenic therapy: impact on invasion, disease progression, and metastasis*. Nature reviews. Clinical oncology 8 (4), S. 210–221.

21. Europäische Kommission 2021. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 26.03.2021 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2016)5865(final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „CABOMETYX - Cabozantinib“: C(2021)2339 (final)*. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210326151171/dec_151171_de.pdf, abgerufen am: 14.04.2021.
22. European Medicines Agency (EMA) 2014. *Scientific Advice: Cabozantinib (XL184)*, dated 22 May 2014. *Data on File*.
23. Foo J. und Michor, Franziska 2014. *Evolution of acquired resistance to anti-cancer therapy*. Journal of theoretical biology 355 (Keine Angabe), S. 10–20.
24. Garajová I., Giovannetti E., Biasco G. und Peters, Godefridus J. 2015. *c-Met as a Target for Personalized Therapy*. Translational oncogenomics 7 (Suppl 1), S. 13–31.
25. Garje R., An J., Greco A., Vaddepally R. K. und Zakharia, Yousef 2020. *The Future of Immunotherapy-Based Combination Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma*. Cancers 12 (143), S. 1–13.
26. Gibney G. T., Aziz S. A., Camp R. L., Conrad P., Schwartz B. E., Chen C. R., Kelly W. K. und Kluger, H. M. 2013. *c-Met is a prognostic marker and potential therapeutic target in clear cell renal cell carcinoma*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 24 (2), S. 343–349.
27. Graham T. J., Box G., Tunariu N., Crespo M., Spinks T. J., Miranda S., Attard G., Bono J. de, Eccles S. A., Davies F. E. und Robinson, Simon P. 2014. *Preclinical evaluation of imaging biomarkers for prostate cancer bone metastasis and response to cabozantinib*. Journal of the National Cancer Institute 106 (4), S. dju033.
28. Grüllich C. 2018. *Cabozantinib: Multi-kinase Inhibitor of MET, AXL, RET, and VEGFR2*, in: Martens U. (Hrsg.), *Small Molecules in Oncology. Recent Results in Cancer Research*, vol. 211. Springer, Cham, S. 67–75.
29. Gustafsson A., Martuszczyńska D., Johansson M., Ekman C., Hafizi S., Ljungberg B. und Dahlbäck, Björn 2009. *Differential expression of Axl and Gas6 in renal cell carcinoma reflecting tumor advancement and survival*. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 15 (14), S. 4742–4749.
30. Harshman L. C. und Choueiri, Toni K. 2013. *Targeting the hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway in renal cell carcinoma*. Cancer journal (Sudbury, Mass.) 19 (4), S. 316–323.
31. Hsieh J. J., Purdue M. P., Signoretti S., Swanton C., Albiges L., Schmidinger M., Heng D. Y., Larkin J. und Ficarra, Vincenzo 2017. *Renal cell carcinoma*. Nature reviews. Disease primers 3 (k.A.), S. 17009.
32. Ipsen Pharma GmbH 2021a. *Fachinformation COMETRIQ® 20 mg/80 mg Hartkapseln (Stand: Februar 2021)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020217>, abgerufen am: 21.03.2021.
33. Ipsen Pharma GmbH 2021b. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) CABOMETYX® 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten (Stand: März 2021)* Data on file.
34. Kamli H., Li L. und Gobe, Glenda C. 2019. *Limitations to the Therapeutic Potential of Tyrosine Kinase Inhibitors and Alternative Therapies for Kidney Cancer*. The Ochsner journal 19 (2), S. 138–151.

35. Kwilas A. R., Ardiani A., Donahue R. N., Aftab D. T. und Hodge, James W. 2014. *Dual effects of a targeted small-molecule inhibitor (cabozantinib) on immune-mediated killing of tumor cells and immune tumor microenvironment permissiveness when combined with a cancer vaccine*. Journal of translational medicine 12 (294), S. 1–15.
36. Lemmon M. A. und Schlessinger, Joseph 2010. *Cell signaling by receptor tyrosine kinases*. Cell 141 (7), S. 1117–1134.
37. Linger R. M., Keating A. K. und Earp, H. S. 2008. *TAM receptor tyrosine kinases: biologic functions, signaling, and potential therapeutic targeting in human cancer*. Advances in cancer research 100 (n.a.), S. 35–83.
38. Lu X., Horner J. W., Paul E., Shang X., Troncoso P., Deng P., Jiang S., Chang Q., Spring D. J., Sharma P., Zebala J. A., Maeda D. Y., Wang Y. A. und DePinho, Ronald A. 2017. *Effective combinatorial immunotherapy for castration-resistant prostate cancer*. Nature 543 (7647), S. 728–732.
39. Marona P., Górka J., Kotlinowski J., Majka M., Jura J. und Miekus, Katarzyna 2019. *C-Met as a Key Factor Responsible for Sustaining Undifferentiated Phenotype and Therapy Resistance in Renal Carcinomas*. Cells 8 (3), S. 272–289.
40. Matsumura A., Kubota T., Taiyoh H., Fujiwara H., Okamoto K., Ichikawa D., Shiozaki A., Komatsu S., Nakanishi M., Kuriu Y., Murayama Y., Ikoma H., Ochiai T., Kokuba Y., Nakamura T., Matsumoto K. und Otsuji, Eigo 2013. *HGF regulates VEGF expression via the c-Met receptor downstream pathways, PI3K/Akt, MAPK and STAT3, in CT26 murine cells*. International journal of oncology 42 (2), S. 535–542.
41. Nakaigawa N., Yao M., Baba M., Kato S., Kishida T., Hattori K., Nagashima Y. und Kubota, Yoshinobu 2006. *Inactivation of von Hippel-Lindau gene induces constitutive phosphorylation of MET protein in clear cell renal carcinoma*. Cancer research 66 (7), S. 3699–3705.
42. Natali P. G., Prat M., Nicotra M. R., Bigotti A., Olivero M., Comoglio P. M. und Di Renzo, M. F. 1996. *Overexpression of the met/HGF receptor in renal cell carcinomas*. International Journal of Cancer 69 (3), S. 212–217.
43. National Center for Biotechnology Information 2021. *PubChem Compound Summary for CID 25102847, Cabozantinib*. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cabozantinib>, abgerufen am: 30.03.2021.
44. Nickerson M. L., Jaeger E., Shi Y., Durocher J. A., Mahurkar S., Zaridze D., Matveev V., Janout V., Kollarova H., Bencko V., Navratilova M., Szeszenia-Dabrowska N., Mates D., Mukeria A., Holcatova I., Schmidt L. S., Toro J. R., Karami S., Hung R., Gerard G. F., Linehan W. M., Merino M., Zbar B., Boffetta P., Brennan P., Rothman N., Chow W.-H., Waldman F. M. und Moore, Lee E. 2008. *Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors*. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 14 (15), S. 4726–4734.
45. Pàez-Ribes M., Allen E., Hudock J., Takeda T., Okuyama H., Viñals F., Inoue M., Bergers G., Hanahan D. und Casanovas, Oriol 2009. *Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis*. Cancer cell 15 (3), S. 220–231.

46. Patel P. H., Senico P. L., Curiel R. E. und Motzer, Robert J. 2009. *Phase I study combining treatment with temsirolimus and sunitinib malate in patients with advanced renal cell carcinoma*. Clinical genitourinary cancer 7 (1), S. 24–27.
47. Piva F., Giulietti M., Santoni M., Occhipinti G., Scarpelli M., Lopez-Beltran A., Cheng L., Principato G. und Montironi, Rodolfo 2016. *Epithelial to Mesenchymal Transition in Renal Cell Carcinoma: Implications for Cancer Therapy*. Molecular diagnosis & therapy 20 (2), S. 111–117.
48. Rankin E. B., Fuh K. C., Castellini L., Viswanathan K., Finger E. C., Diep A. N., LaGory E. L., Kariolis M. S., Chan A., Lindgren D., Axelson H., Miao Y. R., Krieg A. J. und Giaccia, Amato J. 2014. *Direct regulation of GAS6/AXL signaling by HIF promotes renal metastasis through SRC and MET*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 111 (37), S. 13373–13378.
49. Rini B. I. und Atkins, Michael B. 2009. *Resistance to targeted therapy in renal-cell carcinoma*. The Lancet. Oncology 10 (10), S. 992–1000.
50. Robinson D. R., Wu Y. M. und Lin, S. F. 2000. *The protein tyrosine kinase family of the human genome*. Oncogene 19 (49), S. 5548–5557.
51. Roskoski R. 2017. *Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor inhibitors in the treatment of renal cell carcinomas*. Pharmacological research 120 (Keine Angabe), S. 116–132.
52. Ruan G.-X. und Kazlauskas, Andrius 2012. *Axl is essential for VEGF-A-dependent activation of PI3K/Akt*. The EMBO journal 31 (7), S. 1692–1703.
53. Sennino B., Ishiguro-Oonuma T., Wei Y., Naylor R. M., Williamson C. W., Bhagwandin V., Tabruyn S. P., You W.-K., Chapman H. A., Christensen J. G., Aftab D. T. und McDonald, Donald M. 2012. *Suppression of tumor invasion and metastasis by concurrent inhibition of c-Met and VEGF signaling in pancreatic neuroendocrine tumors*. Cancer discovery 2 (3), S. 270–287.
54. Sennino B. und McDonald, Donald M. 2012. *Controlling escape from angiogenesis inhibitors*. Nature reviews. Cancer 12 (10), S. 699–709.
55. Shibuya M. 2011. *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies*. Genes & cancer 2 (12), S. 1097–1105.
56. Shojaei F., Lee J. H., Simmons B. H., Wong A., Esparza C. O., Plumlee P. A., Feng J., Stewart A. E., Hu-Lowe D. D. und Christensen, James G. 2010. *HGF/c-Met acts as an alternative angiogenic pathway in sunitinib-resistant tumors*. Cancer research 70 (24), S. 10090–10100.
57. Tedesco L., Elguero B., Pacin D. G., Senin S., Pollak C., Garcia Marchiñena P. A., Jurado A. M., Isola M., Labanca M. J., Palazzo M., Yankilevich P., Fuertes M. und Arzt, Eduardo 2019. *von Hippel-Lindau mutants in renal cell carcinoma are regulated by increased expression of RSUME*. Cell death & disease 10 (4), S. 266.
58. Verzoni E., Ferro S., Procopio G., Cova A., Ratta R., Raimondi A., Sepe P., Squarcina P.: Lalli L., Huber V., Rinchai D., Bedognetti D. und Rivoltini L. 2018. *Potent natural killer (NK) and myeloid blood cell remodeling by cabozantinib (Cabo) in pre-treated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts)*. Annals of Oncology 29 (suppl_8), S. VIII312.

59. Yakes F. M., Chen J., Tan J., Yamaguchi K., Shi Y., Yu P., Qian F., Chu F., Bentzien F., Cancilla B., Orf J., You A., Laird A. D., Engst S., Lee L., Lesch J., Chou Y.-C. und Joly, Alison H. 2011a. *Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth*. Molecular cancer therapeutics 10 (12), S. 2298–2308.
60. Yakes F. M., Chen J., Tan J., Yamaguchi K., Shi Y., Yu P., Qian F., Chu F., Bentzien F., Cancilla B., Orf J., You A., Laird A. D., Engst S., Lee L., Lesch J., Chou Y.-C. und Joly, Alison H. 2011b. *SUPPLEMENT Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth*. Molecular cancer therapeutics 10 (12), S. 2298–2308.
61. Yu H., Liu R., Ma B., Li X., Yen H.-Y., Zhou Y., Krasnoperov V., Xia Z., Zhang X., Bove A. M., Buscarini M., Parekh D., Gill I. S., Liao Q., Tretiakova M., Quinn D., Zhao J. und Gill, P. S. 2015. *Axl receptor tyrosine kinase is a potential therapeutic target in renal cell carcinoma*. British journal of cancer 113 (4), S. 616–625.
62. Zarrabi K., Fang C. und Wu, Shenhong 2017. *New treatment options for metastatic renal cell carcinoma with prior anti-angiogenesis therapy*. Journal of hematology & oncology 10 (38), S. 1–12.
63. Zhang Q., Liu J.-H., Liu J.-L., Qi C.-T., Yan L., Chen Y. und Yu, Qiang 2019. *Activation and function of receptor tyrosine kinases in human clear cell renal cell carcinomas*. BMC cancer 19 (1), S. 1044.
64. Zhang Z., Lee J. C., Lin L., Olivas V., Au V., LaFramboise T., Abdel-Rahman M., Wang X., Levine A. D., Rho J. K., Choi Y. J., Choi C.-M., Kim S.-W., Jang S. J., Park Y. S., Kim W. S., Lee D. H., Lee J.-S., Miller V. A., Arcila M., Ladanyi M., Moonsamy P., Sawyers C., Boggon T. J., Ma P. C., Costa C., Taron M., Rosell R., Halmos B. und Bivona, Trevor G. 2012. *Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer*. Nature genetics 44 (8), S. 852–860.
65. Zhou L., Liu X.-D., Sun M., Zhang X., German P., Bai S., Ding Z., Tannir N., Wood C. G., Matin S. F., Karam J. A., Tamboli P., Sircar K., Rao P., Rankin E. B., Laird D. A., Hoang A. G., Walker C. L., Giaccia A. J. und Jonasch, E. 2016. *Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma*. Oncogene 35 (21), S. 2687–2697.
66. Zhu C., Wei Y. und Wei, Xiawei 2019. *AXL receptor tyrosine kinase as a promising anti-cancer approach: functions, molecular mechanisms and clinical applications*. Molecular cancer 18 (1), S. 153.